Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalt Kiel
(Vorstand: Prosektor Dr. Emmerich).

Die Reticulo-Endothelialen Reaktionen in der Leber bei experimentellem Typhus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Heinz Pensky
aus Kiel.

Kiel 1929.

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalt Kiel
(Vorstand: Prosektor Dr. Emmerich).

Die Reticulo-Endothelialen Reaktionen in der Leber bei experimentellem Typhus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Heinz Pensky
aus Kiel.

Kiel 1929.

Buchdruckerei Karl J. Rößler, Kiel, Brunswikerstr. 59

Nr. 37.

Rektoratsjahr 1929/30.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **L. Jores.**

Zum Druck genehmigt:

Prof. Dr. phil. et med. **Aichel.**

Dekan.

Meinen lieben Eltern gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153521_0102

A. Einleitung und Fragestellung.

Die Frage, inwieweit Immunitätsvorgänge an das R.-E.-S. gebunden sind, scheint heute soweit geklärt zu sein, daß man sagen kann, überall da, wo der Körper selbständig eine Immunität entwickelt, sind die Reticulo-Endothelien notwendig. Hierbei verstehen wir als Immunität mit Bieling schlechthin die Fähigkeit eines Organismus, Krankheitskeime rasch aus der Blutbahn auszuscheiden oder eine Invasion von Keimen, die für andere Tiere krankmachend oder tötend ist, zu überwinden. Weiterhin glauben wir, daß, wenn es einmal zu einer Lokalisation der Keime im Organismus gekommen ist, wie es bei der ruhenden Infektion, der chronischen Infektion und bei den Keimträgern in Frage kommt, der Unterschied zwischen chronischer Erkrankung und Immunität nicht in dem Vorhandensein oder Fehlen von Keimherden (im Sinne von Schottmüller) zu suchen ist, sondern darin, welche Reaktionen von seiten des Körpers durch diese Keimherde ausgelöst werden (Fränkel).

Wenn, wie in der folgenden Arbeit, das Hauptgewicht auf die im Sinne der Abwehr gegenüber infektiösen Vorgängen gesteigerte Funktion und einsetzende Reaktion des R.-E.-S. gelegt wird, so ist es notwendig, eine kurse Definition dieses Systems zu geben. Seit den Vorträgen Aschoff's und seiner Schule auf der Pathologen-Tagung in Jena ist dieses System zu einer morphologisch scharf umschriebenen Einheit geworden. Als hauptsächlichste Vertreter dieses Systems kann man danach auffassen:

1. die Reticulomzellen der Milzpulpa und der Milzfollikel, der Rindenknötchen und Markstränge der Lymphknoten und des sonstigen lymphoiden Gewebes,
2. die Reticulo-Endothelien der Lymphsinus, der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Capillaren der Leberläppchen, die sogenannten Kupffer'schen Sternzellen, der Capillaren des Knochenmarks, der Nebenniere und der Hypophyse.

Zu diesen Reticulo-Endothelien im engeren Sinne müssen als Reticulo-Endothelien im weiteren Sinne die Endothelien der Blutgefäße, die Histiozyten Aschoff's, die gewöhnlichen Bindegewebszellen, die Monozyten sowie die Adventitia-Zellen Marchand's und die Klasmatocyten hinzugerechnet werden.

Neben der Milz, die den größten Anteil an reticulo-endothelialen Elementen aufweist, kommt in zweiter Linie die Leber in Betracht, die mit den zahlreichen Capillar-Endothelien (Kupffersche Sternzellen) und mit den perivasculären Adventitiazellen den größten Gehalt an R.-E.-Elementen aufzuweisen hat. Aus den Versuchen über die Vitalspeicherung von elektro-negativen Kolloiden gelangte man zu dem Begriff der aktiven Freßtätigkeit der Zellen dieses Systems, und man erhielt so einen morphologisch faßbaren Einblick in die Funktionsäußerung dieser Zellen. Man erkannte, daß diese Funktionsäußerung erst bei besonderer Inanspruchnahme auftrat; eine solche stellt neben anderen Reizen physikalisch-chemischer Natur auch die Infektion dar. Außer der Speicherung finden wir dann histologisch nachweisbar auch eine Hypertrophie, späterhin eine Vermehrung der R.-E.-Elemente und zuletzt Veränderungen, die als Schädigung aufzufassen sind: die Nekrose. Zu diesen als reaktive Vorgänge aufzufassenden Veränderungen tritt dann als ausgesprochendster Grad der schädlichen Wirkung der Infektion ein areaktiver Zustand (Dietrich), der in einem totalen Mangel jeder zellulären Reaktion besteht und als Zustand einer funktionellen Lähmung des R.-E.-S. aufzufassen ist.

Diese Erkenntnisse über die Funktion des R.-E.-S. leiten sich von Beobachtungen bei menschlichen Allgemeininfektionen, sowie aus experimentellen Untersuchungen bei mit virulenten Keimen geimpften und teilweise vorimmunisierten Tieren ab. Noch bevor Aschoff den Begriff des R.-E.-S. aufstellte, war es schon für den Typhus bekannt (Gruber, Jost, Faber, Jaffé, Fränkel u. a.), daß die in der Leber auftretenden Veränderungen vorwiegend aus Wucherungen reticul.-endoth. Zellen entstanden sind. Alle diese Veränderungen waren aber bei solchen Tieren beschrieben, bei denen sich zugleich Veränderungen im Darmtraktus nachweisen ließen. Späterhin wurden dann auch für andere Infektionen akuter Natur ähnliche Veränderungen in der Leber beschrieben. Auf diese Weise war es möglich, histologisch faßbare Tatsachen im Zusammenhang mit Immunitätsvorgängen zu bringen. „Die greifbaren Tatsachen der Immunitätslehre sind bisher nur Phänomene in vitro gewesen, also Ergebnisse von Wirkungen, deren Ursachen wir nur biologisch, aber nicht physikalisch-chemisch fassen konnten. Durch das Studium des R.-E.-S. wurden jedoch histologisch faßbare Tatsachen zu Tage gefördert,

die die Frage der Immunitätsvorgänge vom Standpunkt des Stoffwechsels als physikalisch-chemische Reaktion hinstellen" (Louros) und „weiterhin scheint somit die Brücke von Metchnikoff zu Ehrlich geschlagen zu sein, denn wir sehen, daß die Träger der humoralen Immunität, die Antikörper, unter Mitwirkung des gleichen Zellsystems entstehen, welches Träger der gesamten Immunität ist, und gelangen so zu einer einheitlichen Auffassung, indem wir beide Vorgänge, die rein zellulären und die sog. humoralen, an die Funktion des gleichen Zellsystems knüpfen" (Bieling). Bevor wir auf die in der Leber erzeugten Veränderungen, die wir bei unseren eigenen Untersuchungen fanden, eingehen, wollen wir noch kurz die Ergebnisse einzelner Fundamentalarbeiten, die experimentellen Veränderungen des R.-E.-S. durch Infektionserreger dienten, mitteilen, weil sie für die vorstehenden Ergebnisse als Grundlage angesehen werden müssen. Wir wissen heute durch die Untersuchungen von Siegmund, Domagk, Jacob und anderen, daß es nach Einverleibung von virulenten Keimen in den tierischen Organismus zu sofortiger starker Reaktion des R.-E.-S. in Form von Zellanhäufungen restitutiven Charakters in allen möglichen Organen kommt.

Interessant sind auch die in letzter Zeit in einer Monographie zusammengefaßten Ergebnisse von Louros und Scheyer, die die histologischen Veränderungen in der Leber bei mit Streptokokken geimpften Mäusen beschreiben. Nach ihnen ist das erste Zeichen einer Inanspruchnahme des R.-E.-S. die Dunkelfärbung der Kerne der Capillarendothelien, dann kommt es zu einer Hypertrophie, die sich in einer Anschwellung und Vergrößerung der R.-E.-Zellen äußert. Neben diesen Vorgängen findet bald auch eine Vermehrung derselben statt. Diese nimmt zuerst einen allgemeinen Charakter an, um allmählich auf eine herdförmige Gruppierung überzugehen. „Beim Vergleich des histologischen Verlaufs und des klinischen Bildes gewinnt man den Eindruck, daß gut gegen die Infektion reagierende Tiere durch eine allgemein ausgebreitete R.-E.-Reaktion mit der Infektion fertig werden. Die Ausbildung von herdförmigen Wucherungen ist wohl als Höchstleistung anzusehen und geht der Schädigung voran." Die Autoren beschreiben dann herdförmige Hyperplasien in den Mäuselebern, die von der Adventitia ausgehen und perivaskulär im Interstitium, aber auch im Parenchym gelegen sein können. Es wird dann die Vermutung ausgesprochen, daß Nekrosen auftreten, wenn es der bestehenden Reaktion nicht gelingt, die Oberhand zu gewinnen und erst dann kommt es zur Ausbildung der verschiedenen Stadien der Nekrosenbildung.

Einen totalen Mangel an histologischen Veränderungen fanden sie bei Tieren, die sehr bald nach der Infektion starben. Diese Befunde erinnern an die beim Menschen gefundenen Mangel an Endothelaktivierung in der Leber, die Siegmund bei hemmungslos verlaufender Streptokokkensepsis fand. Aehnliche Befunde beschreibt Kahlstorf bei seinen Untersuchungen über Infiltrate im periportalen Bindegewebe der Leber, bei infektiösen Erkrankungen des Menschen und hebt das Fehlen der Infiltrate bei den akuten, stürmisch verlaufenden, innerhalb weniger Tage zum Exitus führenden Appendicitiden und Darminfarcierungen hervor.

In demselben Referat, in dem Siegmund das Verhalten der Endothelien bei menschlichen Allgemeininfektionen würdigt, stellte er eine Parallele mit Ergebnissen des Tierexperimentes auf. Er beschreibt die in der Leber von Kaninchen gesetzten Veränderungen nach intravenöser Einverleibung von lebenden Colibazillen nach vorhergegangener Immunisierung und findet in den Lebern der hochimmunisierten Tiere eine lebhafte makrophagocytäre Tätigkeit der Endothelien mit Bildung von lymphoider und plasmazellulärer Proliferation, vor allem interstitieller Natur.

An diese Untersuchungen knüpft in neuerer Zeit Epstein an und beschreibt ebenfalls an Kaninchenversuchen reaktive Wucherungen des R.-E.-Apparates. Während Siegmund die plötzlich eintretenden Veränderungen in der Leber bespricht, verfolgen seine Untersuchungen den Zweck, die Frage zu beantworten, ob etwa bestimmte, mehr stabile Zellveränderungen für den Zustand der erworbenen Immunität charakteristisch sind und welche Schlüsse man aus diesen Befunden auf die Beziehungen des betroffenen Zellapparates zur Antikörperbildung zu ziehen berechtigt ist. Bei seinen Versuchen scheidet er die infektiöse Komponente aus und benutzt zellfremde Reizkörper mit spezifischer Antigenwirkung. Er fand, daß sämtliche Immuntiere im Bereich der Lebercapillaren und der die Gefäße und Gallengänge umscheidenden Zellanhäufungen eine lebhafte reaktive Zellproliferation aufwiesen und schildert dann die histiocytäre Zellstruktur, der die Proliferation zusammensetzenden Zellen. Er kommt dann zu dem Schluß, daß die gesetzmäßig eintretenden Zellveränderungen des R.-E.-Apparates mit der Produktion der Antikörper im Zusammenhang stehen und stellt sich die Rolle, welche der histiocytäre Zellapparat bei der Antikörperbildung spielt, so vor, daß das artfremde Antigen die Zellen des histiocytären Zellapparates als aktivierender Reiz trifft. Diese reagieren nicht nur proliferativ, sondern auch secretorisch auf den Ictus immunisatorius.

Es wären noch eine Reihe ähnlicher Untersuchungen zu nennen, die sich mit der Frage des Zusammenhanges zwischen

R.-E.-S. und erworbener Immunität befassen. Es ist daraus ersichtlich, daß das, was eben für die akute Infektion auch für die chronische Infektion gilt, und nicht nur für die Infektion, die als der stärkste Reiz, der den Organismus treffen kann, angesehen werden muß, sondern für alle erdenklichen Reize, ausgehend von der Außenwelt. Hat man doch den Einwand erhoben (Gerlach), daß ähnliche Veränderungen in der Leber, wie sie Louros beschreibt, auch bei gesunden Tieren vorkommen, allerdings nicht in so starkem Grade, ohne zu beachten, daß vermutlich jeder Organismus, jedes Laboratoriums schon einmal eine Infection durchgemacht hat. Ebenso soll nach Kuczynski die Ernährungsweise schon imstande sein, im R.-E.-S. Veränderungen hervorzurufen. Ueber den Grund der Nekrosen, die wie schon gesagt, als Ausdruck einer Lähmung des R.-E.-S. aufzufassen sind, herrscht noch keine einheitliche Auffassung. Bekanntlich kommen bei den verschiedenen Infektionskrankheiten in der Leber Nekrosen vor, so beim Scharlach, Diphterie, Cholera etc. und nicht zuletzt beim Thyphus. Es wäre gewagt, in jedem Falle die Ursache der Nekrosen als funktionelle Lähmung des R.-E.-S. aufzufassen, ebenso kann dafür die reine Bakterienwirkung bezw. die Wirkung der Endotoxine auf die empfindliche Parenchymzelle verantwortlich gemacht werden.

Des weiteren soll nicht unerwähnt bleiben, daß heute gerade von seiten der Serologen, die sich mit den Immunisierungsvorgängen auch in vielen experimentellen Versuchen befaßt haben, dem R.-E.-S. bei der Abwehr der infektiösen Keime die Hauptrolle zugeschrieben wird. Es kann im Rahmen dieser Abhandlung nicht auf alle diese Arbeiten, angefangen von den Blockadeversuchen bis zur Entmilzung mit und ohne vorherige Immunisierung eingegangen werden. Für den Typhus ist bekannt (Jelin), daß die Ursache der gegen Abdominaltyphus erworbenen Immunität in der gesteigerten phagozytären Tätigkeit der Zellen des R.-E.-Apparates zu suchen ist. Als Ergebnis sämtlicher Arbeiten ist zu buchen, wie sich Bieling ausdrückt, daß die Bedeutung des R.-E.-S. für die Ausbildung von Immunitätszuständen als gesichert anzusehen ist. Da wir in der vorliegenden Abhandlung den Veränderungen in der Leber bei zu Thyphusbazillenträgern gemachten Kaninchen näher nachgingen, muß noch auf die heute als allgemein angenommenen spezifischen Leberveränderungen eingegangen werden.

Ueber die beim Typhus abdominalis des Menschen in der Leber erhobenen Befunde finden wir bei Christeller, der die Ergebnisse der gesamten Typhusforschung zusammenfaßt, unter

ausgiebiger Berücksichtigung der Arbeiten von Jaffé, Faber und Mestitz folgende Angaben:

1. entstehen die von ihm als echte Typhusknötchen bezeichneten herdförmigen Bildungen, sogenannte „Typhome"; diese liegen meistens innerhalb der Leberläppchen. Ihr Aufbau ist rein zellig; vor allem bestehen sie aus vergrößerten, zu makrophagischen Typhuszellen gewordenen Kuff'erschen Sternzellen und stellen eine histiocytäre Reaktion dar. Fortgeschrittene Stadien solcher Knötchen weisen dann Nekrosen auf, später gesellt sich dazu eine Ausscheidung von Fibrin und zuletzt wandern Leukocyten hinein. Christeller erinnert daran, daß übereinstimmend festgestellt sei, daß diese Knötchen spezifische typhöse Bildungen darstellen „so kann man die Typhuszelle, den histiocytären Makrophagen, als den charakteristischen Baustein in der Histiogenese des Typhusgranuloms bezeichnen". Diese Knötchenbildungen in der Leber fallen zeitlich mit den akuten Darmerscheinungen zusammen, bei Reinigung der Geschwüre bilden auch sie sich zurück.

2. Als weitere Veränderung beim Typhus des Menschen finden sich isolierte Nekrosen, sowie die Lymphome. Er versteht darunter lymphocytäre, im interacinösen Gewebe, sowie um die Gefäße herumliegende, streifenförmige Zellanhäufungen. Christeller weist dann auf die experimentellen Arbeiten hin, die eine Erzeugung von herdförmigen Veränderungen in der Leber von Tieren zum Ziel hatten. Diese Versuche (Langer, Kisch, Jost, Fränkel und Much sowie Gruber), die teilweise auch an Kaninchen ausgeführt sind, befassen sich unserer Ansicht nach mit der Frage nach der Ursache der Bildungen (Gruber beim Paratyphus der Kaninchen) und ob sie durch Bakterien oder Endotoxine derselben bedingt sind. Es steht des weiteren zur Debatte, „ob die nekrotischen Knötchen aus den zellulären Typhusknötchen hervorgehen, oder ob es sich um Wucherung der genannten Zellen in primären kleinen Nekroseherdchen handelt" (Jores). Christeller betont, daß außer bei Gruber für den experimentellen Typhus ähnliche Zellknötchen von reticuloendothelialem Aufbau wie beim Typhus des Menschen nicht beschrieben worden sind.

Bei unseren Untersuchungen war es nicht beabsichtigt, die Veränderungen, wie sie beim akut verlaufenden Typhus in d. Leber auftreten, im Experiment zu bestätigen, sondern es kam darauf an, die Reaktion des R.-E.-S. in ihrer Gesamtheit zu studieren. Für Dauerausscheider und Bazillenträger liegen, soweit sich überblicken läßt, ähnliche Untersuchungen nicht vor. In Bezug auf unsere Fragestellung, die R.-E.-Reaktion in Beziehung mit

der erworbenen Immunität zu bringen, scheinen uns gerade für den Typhus günstige Bedingungen gegeben zu sein, den Ablauf der chronischen Infektion histologisch zu studieren und gleichzeitig durch die Widalreaktion den Grad der Abwehrkraft des Organismus auch serologisch zu vergleichen. Es kam weiterhin darauf an, eine vergleichsweise Uebersicht darüber zu gewinnen, ob eine vorhergegangene Immunisierung zu anderen histologischen Bildern führte, wie die direkte Beimpfung der Gallenblase mit Typhuskeimen.

Durch Kaninchenversuche (Schultz und Fränkel) ist bekannt, daß die subkutane Immunisierung nicht gegen das Haften der Keime bei direkter Infektion der Gallenblase mit lebenden Typhuskeimen schützt. Daß Tiere zu Dauerausscheidern gemacht werden können, wenn man die Gallenblase direkt mit Keimen beimpft, ist durch die Untersuchungen von Schultz, Emmerich, Wagner und anderen (Heiler und Ungermann, sowie Uhlenhut und Messerschmidt) im Experiment bestätigt und auch durch unsere Untersuchung erneut bewiesen worden.

B. Eigene Ergebnisse.

Von dieser Voraussetzung ausgehend, machten auch wir Tiere zu Dauerausscheidern, und zwar wurde bei 10 Tieren erst nach vorheriger subkutaner Immunisierung die Erfolgsimpfung angeschlossen, und bei 6 Tieren ohne vorangegangene Immunisierung die Gallenblase beimpft. Es wurde im einzelnen so vorgegangen, daß die zu immunisierenden Tiere (K. 76-87) als Vakzin in Abständen von 5 Tagen je ein- und zweimal je $1^1/_2$ ccm einer vierundzwanzig-std. Schrägagarkultur von abgetöteten Typhusbazillen subkutan eingespritzt erhielten. Bei 6 von diesen Tieren wurde dann nach 5 weiteren Tagen der Widal im Blut bestimmt, bei 4 Tieren derselbe nach 8 Tagen. Darauf wurde bei den einzelnen Tieren in verschieden zeitlichen Abständen die Erfolgsinfektion mit $1^1/_2$ ccm einer 24-std. Typhusbazillenaufschwellung, direkt in die Gallenblase gespritzt, angeschlossen. Technisch wurde so vorgegangen, daß in Aethernarkose die Gallenblase operativ freigelegt wurde, und dann die Einspritzung erfolgte. Bei sämtlichen Tieren wurden fortlaufend Stuhluntersuchungen auf Typhusbazillen gemacht, einige Blutkulturen angelegt und in verschiedenzeitlicher Folge der Widal bestimmt. Bei 6 weiteren Tieren (K. 92-K 103) wurde die Erfolgsimpfung mit lebenden Typhusbazillen ohne vorherige

Immunisierung durchgeführt. Die weiteren Untersuchungen verliefen in derselben Art wie bei den anderen Tieren. Zwei Tiere (K. 78 und K. 94) gingen spontan zu Grunde; alle übrigen Tiere wurden getötet; sie waren durchschnittlich 100-300 Tage am Leben. Die folgende Tabelle soll eine zusammenstellende Uebersicht der einzelnen Versuchsergebnisse geben. (Siehe Tabelle I und II).

Sämtliche Tiere wurden seziert und dabei vor allen Dingen auf die Veränderungen der Gallenblase geachtet. Die verschiedenen Organe wurden durch die bakteriologische Untersuchung auf die Anwesenheit von Typhuskeimen untersucht. Die Leber sämtlicher Tiere wurden zur histologischen Untersuchung mit Haematoxylin-Eosin und Eisenhaematoxylin-van Gieson gefärbt, außerdem wurde eine Sudanfettfärbung und eine Bakterienfärbung angefertigt.

Es folgen die einzelnen Ergebnisse:

Kaninchen 76:

Makroskopisch: Wand d. Gallenbl. stark verdickt u. granuliert, hirsekorngroßer Stein in der Gallenblase, keine Darmgeschwüre.

Bakteriologisch: Typhusbazillen positiv in Gallenblase, Lunge, Milz und Dünndarm.

Mikroskopisch: Es finden sich im Parenchym gelegene isolierte knötchenförmige Bildungen, die rein endothelialen Charakter tragen, sowie perivasculäre Zellwucherungen mäßigen Grades. In einem großen Herd von gewucherten Endothelien finden sich scharf umschriebene Herdchen, die vorwiegend aus Rundzellen bestehen. Mäßige Rundzelleninfiltration im Glissongewebe; Nekrosen sind nicht zu sehen; einzelne Partien sind in der Zellstruktur verwaschen, aber die Kerne sind schwach gefärbt noch gut sichtbar. Ganz geringe Verfettung der Zellen innerhalb der knötchenförmigen Bildungen.

Kaninchen 77:

Makroskopisch: Verwachsungen der Leber mit der Gallenblase; die Gallenblasenwand ist ins Lebergewebe eingemauert; keine Konkremente.

Bakteriologisch: Typhusbazillen positiv in Leber, Lunge, Dickdarm, Dünndarm und Galle.

Mikroskopisch: Es finden sich fast die gleichen Veränderungen wie bei Tier 76, sowie periportale Infiltrate, die fast rein lymphozytär zusammengesetzt sind.

Kaninchen 78:

Makroskopisch: Verwachsungen der Gallenblase mit der Bauchwand und Leber, Schleimhaut des Dünndarms injiziert. Bakteriologisch: Typhusbazillen positiv in Gallenblase, Herzblut, Dick- und Dünndarm, Knochenmark und Leber.
Mikroskopisch: Man sieht scharf umschriebene Nekrosen, sowie Herde, die vorwiegend aus Leukozyten bestehen, aber innerhalb deren noch nekrotische Partien erkennbar sind. Außerdem perivasculäre Infiltrate geringen Grades; im Fettpräparat deutliche Verfettung der Endothelien beginnender Nekrosebildung innerhalb einzelner periportaler Infiltrate.

Kaninchen 78:

Makroskopisch: Leber mit Zwerchfell verwachsen, Darm o. B.

Bakteriologisch: Typhusbazillen überall negativ.

Mikroskopisch: Es finden sich im Parenchym gelegene Zellinfiltrate, die vorwiegend aus Rundzellen bestehen, aber auch Zellen aufweisen, die mit Fortsätzen versehen sind; an einer Stelle eine umschriebene aufgehellte Partie, in deren Umgebung kranzförmig Zellen mit gelappten Kernen angeordnet sind. Außerdem perivasculäre Knötchenbildung mittleren Grades, die aus Endothelien und Rundzellen in demselben Verhältnis bestehen. Verfettung der Capillarendothelien mittleren Grades.

Kaninchen 81:

Makroskopisch und bakteriologisch o. B.

Mikroskopisch: Die Gefäßendothelien sind vergrößert und geschwollen. Es finden sich mehrere Herde reiner Endothelzellenwucherung isoliert im Parenchym, sowie perivasculäre Infiltrate mit ebenso starker Rundzellenbeteiligung. Auffällig ist die Thrombose der Gefäße. In einigen größeren Gefäßen sieht man wie die Endothelien pilzförmig in das Gefäßlumen vorwuchern, außerdem finden sich scharf umschriebene Herde, die vorwiegend aus Leukozyten bestehen. Nekrosen sind nicht nachweisbar.

Kaninchen 83:

Makroskopisch: Leber mit der vorderen Bauchwand verwachsen, Gallenblasenwand nicht verdickt.

Bakteriologisch: Typhusbazillen überall negativ.

Mikroskopisch: Verbreiterung des Bindegewebes und Rundzelleninfiltration des Bindegewebes. Es finden sich Knötchen, die sich von der Umgebung durch eine stark aufgehellte Randzone abgrenzen lassen, innerhalb deren sich viele längliche Zellkerne befinden, außerdem unscharf begrenzte Herde aus

vorwiegend Rundzellen bestehend. Die Reaktion trägt mehr den Charakter entzündlicher Natur; herdförmige Hyperplasien von Endothelzellen sind fast nicht nachzuweisen. Auffällig ist im Fettpräparat die Verfettung der Zellen in der Umgebung der Gefäße.

Kaninchen 84:

Makroskopisch: Unterer Dünndarm deutlich injiziert, keine Veränderung des lymphoiden Apparates, Gallenblase wenig verwachsen, Wand unverändert, Galle klar, einzelne Konkremente. In der Leber sichtbar stecknadelkopfgroße, helle Knötchen.

Bakteriologisch: Typhusbazillen überall negativ.

Mikroskopisch: Keine ausgesprochene Knötchenbildung, perivasculäre Infiltrate in geringer Ausdehnung mit Rundzellenbeteiligung. Im Parenchym zerstreut finden sich einige scharf umschriebene hyaline Partien mit Rundzellen in der Umgebung. Einzelne Pfortaderäste sind thrombosiert.

Kaninchen 85:

Makroskopisch: Gallenblase mit Magen verwachsen, Wand stark verdickt, viele Konkremente.

Bakteriologisch: Typhusbazillen überall negativ.

Mikroskopisch: Wenig Reaktion, perivasculäre Infiltrate nicht sehr ausgesprochen. Es finden sich mehrere große Herde, die nur aus Rundzellen bestehen und scharf abgegrenzt sind (Abscesse). Glissongewebe infiltriert mit Rundzellen. Die ganze Reaktion macht mehr den Eindruck entzündlicher Natur.

Kaninchen 86:

Makroskopisch: Leber mit Bauchwand verwachsen.

Bakteriologisch: Typhusbazillen überall negativ. Isolierte endocapillare Knötchen, die vorwiegend aus Endothelzellen bestehen und perivasculäre Infiltrate; einige Knötchen zeigen in der Mitte nur ein reticuläres Netz, und keine Zell- und Kernstruktur mehr; keine Verfettung der Endothelien.

Kaninchen 87:

Makroskopisch: Leber mit der vorderen Bauchwand verwachsen. Gallenblasenwand stark weißlich verdickt.

Bakteriologisch: Typhusbazillen positiv in Gallenblase und Niere.

Mikroskopisch: Starke Dunkelfärbung der Kuffer'schen Sternzellen; diese wölben sich in die Capillaren vor und sind angeschwollen und vergrößert. Starke endocapilläre Knötchenbildung, sowie perivasculäre Infiltratbildung starken Grades, Knötchen weisen nur wenig Rundzellen auf. Einige Knötchen zeigen

zentral gelegene Nekrosen bezw. Schwachfärbung der Kerne. Im Fettpräparat starke Verfettung der Endothelien innerhalb der Knötchenbildungen.

Kaninchen 92:

Makroskopisch: Gallenblase enthält viele Konkremente, Wand verdickt.

Bakteriologisch: Typhusbazillen positiv in Gallenblase und Niere.

Mikroskopisch: Isolierte Herde im Parenchym nicht sicher nachweisbar, perivasculäre Infiltratbildung mittleren Grades mit teilweisem Ueberwiegen der Rundzellen; einzelne Herde bestehen nur aus Rundzellen und Plasmazellen.

Kaninchen 93:

Makroskopisch: Klein-apfelgroßer Abscess im rechten Hypochondricum, Pneumonie im linken Unterlappen, Gallenblase mit der Umgebung verwachsen, Inhalt der Gallenblase eitrig, massenhaft Konkremente.

Bakteriologisch: Typhusbazillen überall negativ.

Mikroskopisch: Herdförmige Infiltration um die Gefäße und Gallengänge in starker Ausdehnung, vorwiegend aus Rundzellen bestehend. Herde von reticulärem grobmaschigen Gewebe; kleine ziemlich runde Herde aus verfetteten Endothelien, Lymphozyten und Leukozyten, außenherum kapselförmig eine zwiebelschalenartige Anordnung von Zellzügen, ähnlich einer Gefäßwand. Zwei besonders große Herde vom Glissongewebe ausgehend, von der Umgebung nicht scharf abgesetzt, bestehen vorwiegend aus Rundzellen. Ganz starke Verfettung innerhalb der Rundzellinfiltrate.

Kaninchen 94:

Makroskopisch: Leber mit der Umgebung verwachsen. Serosa des Dünndarms stark injiziert, Gallenblase mit dem Magen verlötet, die Wand der Gallenblase verdickt, einige hirsekorngroße Steine.

Bakteriologisch: Typhusbazillen positiv in Gallenblase.

Mikroskopisch: Man sieht große Haufen knötchenartig angeordnete Herde, perivasculär gelegen, mit vorwiegend Rundzelleninfiltration. Das Lebergewebe zeigt im Ganzen undeutliche Kernfärbung und flächenhafte Partien, die aus Kerntrümmern bestehen (Nekrosen). Rundzelleninfiltration außer im periportalen Gewebe auch diffus im Parenchym.

Kaninchen 101:

Makroskopisch: Gallenblase mit Bauchwand verwachsen, Wand verdickt, gefüllt mit eingedicktem Eiter.

Tabelle. I

Vorbehandelte Tiere.

Tier	Widal vor der Impfung	Erfolgsimpf. . . Tage n. Impfung	Stuhl	Blutkultur	Widal . . . Tage nach d. Impfung	Lebensd. u. Tod	Bakter. Bef. post mort.
K. 76	Makr. 1 : 12800 Mikr. 1 : 25600	19 Tg.	21 x +	2 x neg.	n. 33 Tg. 1600+ n. 55 Tg. 1600+ n. 84 Tg. 800+	120 Tg. getötet	Typhus + in Gallenblase, Lunge, Milz und Dünndarm.
K. 77	Makr. 1 : 16000 Mikr. 1 : 20000	20 Tg.	bis z. 196 Tg. 4 x pos.	2 x neg.	n. 32 Tg. 800 schw. ++ n. 53 Tg. + b. 800 n. 83 Tg. + b. 1600 n. 124 Tg. + b. 400	196 Tg. getötet	Typhus + in Leber, Lunge, Dick- Dünndarm, Galle.
K. 78	Makr. 1 : 2000 Mikr. 1 : 4000	12 Tg.	bis z. 102 Tg. 4 x pos.	2 x neg.	n. 39 Tg. 800 schw. + n. 60 Tg. + b. 400 n. 90 Tg. + b. 800	108 Tg. gestorb.	Typhus + in Gallenblase Herzblut, Knochenm., Leber, Darm.
K. 80	Makr. 1 : 25600	15 Tg.	bis z. 102 Tg. 4 x pos.	2 x neg.	n. 36 Tg. + b. 800 n. 57 Tg. + b. 400 n. 87 Tg. + b. 400	123 Tg. getötet	Typhus überall neg.
K. 81	Makr. 1 : 10000 Mikr. 1 : 16000	17 Tg.	bis z. 300 Tg. 11 x pos.	2 x neg.	n. 34 Tg. + b. 1600 n. 55 Tg. + b. 1600 n. 85 Tg. + b. 1600 n. 123 Tg. + b. 3200	getötet	Typhus überall neg.

K. 83	Makr. 1 : 20000	19 Tg.	bis z. 220 Tg. immer neg.	2 x neg.	n. 32 Tg. + b. 1600 n. 53 Tg. + b. 400 n. 85 Tg. + b. 800 n. 124 Tg. + b. 800	225 Tg. getötet	Typhus überall neg.
K. 84	Makr. 1 : 10000 Mikr. 1 : 16000	11 Tg.	bis z. 196 Tg. 1 x pos.	2 x neg.	n. 35 Tg. + b. 1600 n. 56 Tg. + b. 400 n. 86 Tg. 3200 Spur. n. 127 Tg. + b. 200	334 Tg. getötet	Typhus überall neg.
K. 85	Makr. 1 : 20000	14 Tg.	bis z. 196 Tg. 28 x pos.	2 x neg.	n 32 Tg. 1600 sch. + n. 53 Tg. + b. 800 n. 83 Tg. + b. 800 n. 124 Tg. + b. 400	346 Tg. getötet	Typhus überall neg.
K. 86	Makr. 1 : 16000 Mikr. 1 : 20000	12 Tg.	bis z. 300 Tg. 39 x pos.	2 x neg.	n. 34 Tg. + b. 800 n. 55 Tg. + b. 1600 n. 85 Tg. + b. 1600 n. 123 Tg. + b. 800	?	Typhus überall neg.
K. 87	Makr. 1 : 16000	13 Tg.	bis z. 168 Tg.	2 x neg.	n. 33 Tg. + b. 1600 n. 54 Tg. + b. 800 n. 84 Tg. + b. 3200 n. 125 Tg. + b. 3200	226 Tg. getötet	Typhus + in Gallenblase und Niere.

Tabelle II.

Direkt erfolgsgeimpfte Tiere.

Tier	Stuhl	Blutkultur	Widal . . . Tage nach der Infekt.	Lebensd. u. Tod	Bakt. Bef. post mort.
K. 92	b. 200 Tg. 1 x pos.	4 x neg.	n. 40 Tg. Ty. + b. 1600 n. 61 Tg. Ty. + b. 800 n. 91 Tg. Ty. + b. 1600 n. 132 Tg. Ty. + b. 200	n. 352 Tg. getötet	Typhus + in Gallenblase
K. 94	b. 200 Tg. 8 x pos.	3 x Ty. neg.	n. 36 Tg. Ty. + b. 400 n. 57 Tg. Ty. + b. 200 n. 87 Tg. Ty. + b. 400 n. 128 Tg. Ty. 400 schw. +	n. 347 Tg. getötet	Typhus überall neg.
K. 93	b. 200 Tg. 27 x pos.	4 x Ty. neg.	n. 35 Tg. Ty. + b. 1600 n. 56 Tg. Ty. + b. 400 n. 86 Tg. Ty. + b. 400 n. 727 Tg. Ty. 200 +	n. 348 Tg. gest.	Typhus + in Gallenplase
K. 101	b. 180 Tg. stets neg.	2 x Ty. neg.	n. 20 Tg. Ty. + 800 n. 37 Tg. Ty. + 3200 n. 76 Tg. Ty. 200 +	n. 94 Tg. getötet	Typhus überall neg.
K. 102	b. 80 Tg. 1 x pos.	2 x Ty. neg.	n. 20 Tg. Ty. 100 + n. 37 Tg. Ty. 400 + n. 76 Tg. Ty. 100 schw. +	n. 94 Tg. getötet	Typhus überall neg.
K. 103	b. 80 Tg. 18 x pos.	2 x neg.	n. 20 Tg. Ty. 500 + n. 37 Tg. Ty. 10 + n. 76 Tg. Ty. schw. +	n. 94 Tg. getötet	Typhus + in Leber, Gallenblase, Darm, Lunge, Herzblut, Knochenmark

Anmerkung:

Bei K. 83 und K. 101 waren die Stuhluntersuchungen immer negativ. Diese Tiere wurden nicht als Dauerausscheider aufgefaßt. Alle übrigen Tiere müssen nach den Stuhluntersuchen als Dauerausscheider gelten, obgleich die Organuntersuchungen nach der Tötung bei 9 Tieren einen negativen Befund ergaben.

Bakteriologisch: Typhusbazillen negativ in sämtlichen Organen.
Mikroskopisch: Die Kuffer'schen Sternzellen treten stärker gefärbt hervor und sind vergrößert; entlang den interlobulären Septen knötchenförmige Anhäufungen mit polygonal geformten Kernen neben Bindegewebzellen und einigen Rundzellen. An einigen Stellen starke Vermehrung der Rundzellen; Verfettung innerhalb der Knötchen und geringe Verfettung einiger Capillarendothelien, innerhalb der Rundzellenpartien Nekrosen. Einzelne Herde bestehen nur aus gewucherten Endothelien.

Kaninchen 102:

Makroskopisch: Bauchwand mit Leber verwachsen, Gallenblasenwand verdickt, mit eingedicktem Eiter gefüllt.

Bakteriologisch: Typhusbazillen überall negativ.

Mikroskopisch: Vascularisierte Thrombosen der Pfortaderäste. Diffuse Rundzellenvermehrung im Parenchym. Perivasculäre Infiltratbildung geringen Grades, Fettfärbung: ganz geringe Verfettung innerhalb der perivasculären Infiltrate, Verfettung einzelner Kuffer'schen Sternzellen.

Kaninchen 103:

Makroskopisch: Gallenblase geschrumpft, mit der Umgebung verwachsen, Wand stark verdickt; mehrere hirsekorngroße Steine in der Gallenblase.

Bakteriologisch: Typhusbazillen positiv, in Leber, Gallenblase, Darm, Lunge, Herz und Bauchwand.

Mikroskopisch: Stärkere Färbung und Vergrößerung der Kuffer'schen Sternzellen; es finden sich isolierte Knötchen aus Endothelien bestehend mit geringer Beteiligung von Lympho- und Leukozyten im Parenchym, sowie perivasculäre Infiltrate mit geringer Rundzellenbeteiligung; geringe Verfettung innerhalb der Knötchen; keine Nekrosen.

Ergebnisse.

In Zusammenfassung unserer Untersuchungen über die Leberveränderungen, wie sie sich im histologischen Präparat darstellen, ließ sich folgendes feststellen:

1. Bei sämtlichen Tieren der Versuchsreihe I fand sich in mehr oder minder starkem Maße im Bereich der die Gefäße und Gallengänge umschließenden Gewebe eine reaktive Zellproliferation, sogenannte periportale Infiltratbildung.

2. Jn 3 Fällen (K. 76, K. 81, K. 87) ließen sich auch im Parenchym gelegene, scharf umschriebene Knötchenbildungen nachweisen, die nur aus gewucherten endothelialen Zellen bestanden.
3. Jm Fall K. 83 zeigten sich außer einer Verbreiterung des Glissongewebes und Rundzelleninfiltration keinerlei pathologische Veränderungen.
4. Ausgesprochene miliare Nekroseherdchen ließen sich nur bei K. 78 nachweisen.
5. Daneben fand sich in fast allen Zellen eine Beteiligung der Rundzellen innerhalb der periportalen Jnfiltrate.
6. Die stärksten pathologischen Veränderungen zeigten die Tiere der Versuchsreihe II, K. 92, K. 93 und K. 94; von diesen wieder die stärksten K. 94. Jm Vordergrunde des histologischen Bildes dieser Tiere standen große nekrotische Partien, teils herdförmiger Natur mit lymphozytärer Jnfiltration in der Umgebung, teils reine lymphozytäre Herde mit umschriebenen Rundzelleninfiltrationen; neben Lymphozyten und Leukozyten fiel ein Reichtum an Plasmazellen auf.
7. Die Tiere 101, 102, 103 der Versuchsreihe II dagegen wiesen ähnliche histologische Veränderungen auf wie die der ersten Reihe, im Sinne einer perivasculären Jnfiltratbildung.
8. Jn besonderen Fällen fand sich noch außerdem eine stärkere Färbung der Kuffer'schen Sternzellen. Diese sind in solchen Fällen vergrößert und wölben sich in das Capillarlumen vor (K. 81, K. 87 und K. 101).

Bei der Betrachtung der an den proliferativen Vorgängen beteiligten Zellen kehren immer Zelltypen gleicher Struktur wieder. Was die perivasculären Jnfiltrate betrifft, so werden sie neben den Fibrozyten und Fibroblasten, wie sie auch im periadventitiellen Bindegewebe der Normaltiere vorkommen, vorwiegend aus hellen, mit großem ovalen Kern zusammengesetzten Zellen gebildet; außerdem finden sich polygonal geformte, bipolare und unipolare Zellen, neben Plasmazellen, Lymphozyten und Leukozyten. Wie erwähnt, waren in mehreren Zellen Rundzellen neben Endothelien in gleicher Zahl an den periportalen Jnfiltraten beteiligt. Der Hauptanteil der Zellen ist identisch mit den von Epstein als Makrohistiozyten bezeichneten Zellen. Sie stellen sicher gewucherte Kuffer'sche Sternzellen dar. Auf den genetischen Zusammenhang aller dieser Zellen und auf die Auffassung ihrer Umbildung aus Reticulo-Endothelien kann hier nicht weiter eingegangen werden. Jn einzelnen Fällen fanden sich auch knötchenartige Bildungen, die isoliert im Parenchym gelegen waren und die beim ersten Anblick als reine

Endothelwucherungen imponierten. Bei genauerer Betrachtung des Präparates war aber auch oft ein Zusammenhang mit dem perportalen Gewebe unverkennbar. Da in solchen Fällen eine sichere Entscheidung ihres Zusammenhanges mit dem Glissongewebe nicht zu treffen war, wurden sie im Sinne perivaskulärer Infiltratbildung gewertet, umsomehr, da auch Plasma- und Rundzellen an ihrer Zusammensetzung beteiligt waren.

Bei 3 Tieren fanden sich, wie erwähnt, neben anderen reaktiven Bildungen scharf umschriebene Knötchen, die nur aus Endothelzellen bestehen und in ihrem Aufbau ganz den von Christeller für den menschlichen Typhus erhobenen und speziell dafür angesehenen Befunden entsprechen. Sämtliche 3 Tiere waren, wie die Stuhluntersuchungen bewiesen, Bazillenausscheider, bei K. 76 und 87 ließen sich bei der Sektion auch Bazillen aus dem Gallenblaseninhalt züchten. Alle drei Tiere wiesen interessanterweise auch den höchsten beständigen Widaltiter auf. Es erscheinen uns somit gerade diese 3 Fälle ein Beweis dafür zu sein, daß eine Parallele zwischen der Höhe des Widaltiters und der Ausbildung von retikulo-endothelialen Wucherungsherden besteht.

Wie aus der Tabelle I hervorgeht, war nur bei einem Tiere der Versuchsreihe I, K. 83, der Stuhl immer frei von Bazillen, auch bei der Sektion ließen sich weder in der Gallenblase, noch in anderen Organen Typhuskeime nachweisen. Dieses Tier wies auch bei der Sektion keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen der Gallenblasenwand auf, wie sie sich sonst bei allen Tieren fanden. Es kann also als sicher angenommen werden, daß dieses Tier die Infektion vollkommen hat überwinden können. Im histologischen Bild fanden sich bei diesen Tieren außer der Verbreiterung des Bindegewebes, keine perportalen Infiltratbildungen. Wir wissen bekanntlich vom menschlichen Typhus, daß eine vollkommene restitutio ad integrum der Leberveränderungen vor sich geht und glauben auch, daß in diesem Falle ein solches Verhalten vorliegt, umsomehr, da der Widaltiter vor der Impfung mit lebenden Bazillen ein sehr hoher war. Von den Tieren der II. Versuchsreihe fanden sich auch bei K. 101 niemals Bazillen im Stuhl, ebenso hatte dieses Tier bei der Sektion einen negativen Organbefund. Es wies jedoch die Gallenblase hochgradige pathologische Veränderungen auf und war mit eingedicktem Eiter gefüllt. Die Leber dieses Tieres zeigte bei der histologischen Betrachtung perportale Infiltrate von größtenteils lymphozytärer Zusammensetzung.

Neuerdings bespricht Kahlstorf Leberveränderungen im Sinne perportaler Infiltratbildungen und führt diese eben auf

entzündliche Vorgänge im Wurzelgebiet der Pfortader zurück, findet aber solche Veränderung auch bei allgemeinen Infektionen. Es wird in dieser Arbeit betont, daß sich neben den lymphozytären Infiltraten immer eine gleichzeitige Vermehrung der Kuffer'schen Sternzellen fand. Kahlstorf faßt dies als Reaktion auf die eingedrungene Schädlichkeit (Toxine) auf. Ein ähnliches Verhalten müssen wir auch in unserem Falle (K. 101) als vorliegend ansehen.

Bei K. 78 fanden sich als einziges von allen Tieren scharf umschriebene Miliarnekrosen und in dem Präparat eine deutliche Verfettung der Endothelien innerhalb der perivaskulären Infiltrate. Es ist interessant, daß sich nur bei diesem Tier ein relativ niedriger Widaltiter vor der Erfolgsimpfung fand und weiterhin, daß dieses Tier bei der Sektion Veränderungen der Dünndarmschleimhaut zeigte. Dieses Tier ging spontan zu Grunde. Für eine interkurrente Erkrankung fanden sich keine Anhaltspunkte, und es muß als wahrscheinlich angesehen werden, daß es der Typhusinfektion erlag. Weiter auffällig scheint uns auch zu sein, daß endotheliale Reaktionen bei diesem Tier sich nicht nachweisen ließen. Dieser Befund entspricht dem von Louros bei seinen Untersuchungen mit Streptokokkenimpfungen bei weißen Mäusen gemachten Erfahrungen bei solchen Tieren, die der Infektion nicht Herr geworden sind und muß als areaktiver Zustand angesehen werden.

Wir sind uns darüber klar, daß die relativ kleine Versuchsreihe Ableitungen und Schlüsse über ein gesetzmäßiges Verhalten der Endothelreaktion nicht zuläßt, vielmehr sollen unsere Untersuchungen zu weiteren Betrachtungen anregen. Ein gesetzmäßiges Verhalten liegt nur insofern vor, als wir bei allen Tieren eine reaktive Zellproliferation fanden (außer bei K. 78). Wir fassen diese Veränderungen als chronischen Reaktionszustand auf und glauben einen Gradmesser der Abwehrkraft des Organismus in der mehr oder minder starken Reaktion gegeben; damit nähern wir uns der Auffassung von Louros. Aeußert sich dieser Zustand im Sinne einer Endothelaktivierung, was einer erhöhten Funktion des R.-E.-S. entspricht, so ist damit die auf Abwehr gerichtete Tendenz des Organismus ausgedrückt. Dieses Stadium der Reaktion geht dann in das Stadium der Schädigung des R.-E.-S. über. Bei den Keimträgern und den chronischen Infekten fallen naturgemäß die letzten Aeußerungen weg. Hier finden sich mehr stabile Zellveränderungen, eben die periportalen Infiltrate.

Inwieweit die neueren Anschauungen (Bieling-Epstein), die eine vermehrte Antikörperbildung an die erhöhte Funktion

des R.-E.-S. knüpfen, und damit die sekretorische Funktion dieses Systems anerkannt wissen wollen, zu Recht bestehen, war durch unsere Untersuchungen nicht zu unterscheiden. Vielleicht könnte man den Titer der Widalreaktion verwerten, indem man annimmt, daß gut gegen die Infektion reagierende Tiere mit einem hohen Titer antworten und solche Tiere, die der Infektion erliegen, einen geringen Titer aufweisen. Ein solches Verhalten war bei unseren Tieren festzustellen.

Es bleibt als letzte Frage die Entscheidung, inwieweit die bei 3 Tieren gefundenen reinen Endothelknötchen als für Typhus spezifisch angesehen werden können. Die bei unseren Tieren gefundenen Knötchen entsprechen ganz den von Gruber mitgeteilten Veränderungen bei mit Paratyphus geimpften Tieren. Sie entsprechen aber jedenfalls auch den als typhöse Granulome von Christeller in Anlehnung an die Gräff'schen Untersuchungen beim menschlichen Abdominaltyphus beschriebenen Veränderungen. Diese Knötchenbildungen, die als herdförmige Hyperplasien der Kupffer'schen Sternzellen anzusehen sind, werden auch bei anderen experimentellen Untersuchungen beschrieben (Jacob, Louros, Kuczynski). Das letzte Wort in dieser Hinsicht scheint noch nicht gesprochen zu sein.

Zusammenfassung:

I. Bei mit Typhuskeimen in die Gallenblase geimpften Tieren mit und ohne Immunisierung fanden sich in verschieden starkem Maße reaktive Zellproliferationen, im Sinne einer periportalen Infiltratbildung.

II. Die Zellproliferationen sind ein morphologischer Ausdruck für den Immunitätszustand des Organismus; bei Keimträgern stellen diese Wucherungen einen chronischen Reaktionszustand dar. Als Zeichen der Schädigung ist die Nekrose anzusehen; sie stellt einen Erschöpfungszustand des R.-E.-S. dar.

III. Die bei einigen Tieren gefundenen knötchenartigen Bildungen, die nur aus Endothelzellen bestehen, sind in ihrem für Typhus spezifischen Charakter noch nicht absolut sichergestellt, da solche Bildungen auch bei anderen Infektionen beobachtet worden sind.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prosektor Dr. Emmerich für die gütige Ueberlassung des Themas und des Materials, sowie für seine Hilfe in Rat und Tat bei der Durchführung meiner Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. **Aschoff**: Med. Kl. 1926, Jahrgang 22, Beiheft I.
2. **Bieling**: Z. B. f. Bakt. Parasit. u. Infekt. Bd. 101, 1929.
3. **Christeller**: Henke und Lubarsch, Handb. der spez. Anat. u. Path. Bd. I.
4. **Dietrich**: Verh. d. 37. D. Kongreß f. inn. M. Wiesbaden 1925.
5. **Domagk**: Virchow's Arch. 253. Bd. Schlußheft III pag. 594, 1924.
6. **Emmerich u. Wagner**: Med. Kl. 1916, Nr. 3.
7. **Emmerich u. Wagner**: Z. B. f. allg. Path. u. Path. Anat. 1916, Nr. 19.
8. **Emmerich u. Wagner**: Z. f. Imm. F. 1916, Bd. 24, Heft 6.
9. **Epstein**: Z. B. f. Bakt. Parasit. u. Infekt. 101, Bd. 1929.
10. **Fraenkel**: Zeitschr. f. klin. Med. 1928. I. Bd.
11. **Fraenkel**: Mit H. Kuttner Ergebn. der ges. Med. 9. 1926.
12. **Gruber**: Z. B. f. Bakt., Parasit. u. Infekt. 77. Bd. Orig. 1. Abt.
13. **Jores**: Anat. Grundlagen wichtiger Krankheiten, Verlag Julius Springer 1926.
14. **Jacob**: Zeitschr. f. Exp. Med. Bd. XLVII. Heft 5/6.
15. **Jaffè**: Virchow's Arch., Bd. 228.
16. **Jelin**: Z. f. Imm. F. Bd. 47 und 49.
17. **Kuczynski**: Virchow's Arch., 1922, 239.
18. **Kahlstorf**: Ziegler's Beitr. 78. Bd.

19. **Louros u. Scheyer**: Die Bedeutung des Reticuloendothelialsystems f. das Streptokokkensepsisproblem. Monographie 1928, Verlag Georg Thieme, Leipzig.

20. **Mestiz**: Virchow's Arch. 224. Bd.

21. **M. B. Schmidt**: Z. B. f. allgem. Path. 1907.

22. **Schultz**: Krankheitsforschung 1926 und 27, Bd. III u. V.

23. **Siegmund**: Verhandl. d. D. path. Gesellschaft pag. 114. 1923.

24. **Wagner u. Emmerich**: Z. B. f. Bakt., Parasit. u. Infekt. 79. Bd. H. 1 1916.

25. **Wagner u. Emmerich**: Med. Klin. 1916. Nr. 33.

Lebenslauf.

Ich, Heinz Julius P e n s k y , wurde am 11. Mai 1903 in Kiel geboren als Sohn des B. Pensky und seiner Ehefrau Olga. Ich besuchte die Volksschule in Helgoland, Wilhelmshaven und Bergedorf, später die Oberrealschule in Bergedorf, wo ich Michaelis 1922 das Reifezeugnis erwarb. Am 2. November 1922 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Kiel immatrikuliert. Nach Ablegung der medizinischen Vorprüfung in Kiel im Juli 1925 studierte ich in Wien. Den Rest der klinischen Semester belegte ich wieder an der Universität in Kiel und bestand am 8. Juni 1928 die ärztliche Prüfung. Nach der ärztlichen Prüfung war ich 1 Jahr lang an der Städtischen Krankenanstalt Kiel als Medizinalpraktikant beschäftigt.